

# Effetti immunomodulanti degli agenti antimicrobici

## Introduzione

Dopo millenni di infezioni letali e di epidemie devastanti, gli agenti eziologici sono stati progressivamente identificati e la terapia è diventata mirata ed efficace.

Gli agenti patogeni sono rappresentati da un vasto range di microorganismi, dai virus agli elminti, visibili ad occhio nudo.

Il grande armamentario farmacologico ed i vaccini hanno aumentato l'aspettativa di vita dopo gravi infezioni di circa l'80%.

Dopo gli anni '50, l'antibioticoterapia era la grande promessa di abbattimento completo delle infezioni batteriche, così come la vaccinoterapia per i virus, e, nel 1969, il dottor William H. Stuart(1) asserì che i tempi erano maturi per considerare chiuso il capitolo delle malattie infettive.

Non era ancora ben conosciuta la grande capacità di mutazione ed acquisizione delle resistenze agli agenti terapeutici delle popolazioni microbiche, il meccanismo di selezione operato dagli stessi farmaci, (vedi la naturale resistenza dei miceti agli antibiotici), il progressivo diffondersi di terapie mediche e chirurgiche, anche salvavita, capaci di profonda depressione del sistema immunitario.

Recentemente il dottor Casadevall (2) ha affermato che siamo nella terza era della farmacoterapia delle malattie infettive, laddove la I era si basava sul trattamento sintomatico ed immunologico (v. Metchnikoff (3), Pasteur etc...), la II era è costituita dalla grande scoperta dei chemioterapici (dagli estratti di principi farmacologici sino alla produzione di sintesi dei medesimi).

L'attuale terza era è caratterizzata dalla simbiosi della chemio-antibioticoterapia con la modulazione del sistema immunitario (SI), anche se lo studio sul rapporto fra SI e chemio-antibioticoterapia ed interferenze reciproche è ancora ai suoi inizi (fig. 1).

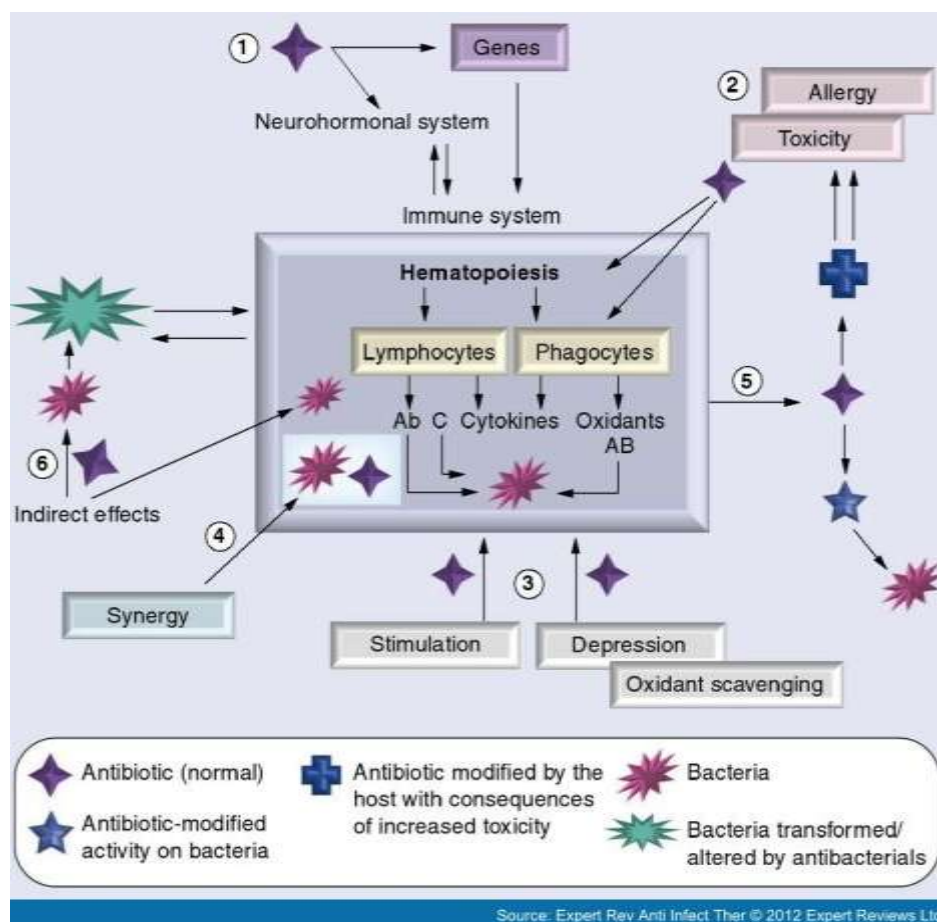


figura 1

Interrelazioni fra SI ed agenti antimicrobici

- 1) modulazione dei geni coinvolti nelle reazioni immunologiche o del sistema neuroendocrino.
- 2) Effetti tossici o di disregolazione sul SI (allergie, neutropenie etc.)
- 3) Modulazione delle cellule effettrici (linfociti e fagociti), inclusi effetti antiossidanti
- 4) Effetti sinergici con il killing intra ed extra-cellulare attuato dal SI
- 5) Modificazioni dell'antimicrobico da enzimi o altri fattori organici con alterazione della sua attività o tossicità
- 6) Effetti conseguenti alle alterazioni provocate dall'antimicrobico sul patogeno (variata suscettibilità alle difese, rilascio di sostanze tossiche)

Ab: anticorpo; AB: molecole ad azione antimicrobica dei fagociti;

C: complemento

## Batteri ed agenti antibatterici

Le prime osservazioni del mondo batterico risalgono al 1676 con A. V. Leeuwenhoek (osservazione di batteri nel tartaro dentario).

La denominazione di batterio e bacillo risale al 1828 con Ehrenberg e nel 1853 E. Cohn (4 - 7) ma la vera svolta nella conoscenza microbiologica è avvenuta nel XIX secolo con Pasteur, F. Cohn, J.J. Toussaint, R. Koch (4 -7).

La chemioterapia iniziò con P. Erlich nei primi del '900, con l'atossil (una molecola derivata dall'arsenico) dotata comunque di una discreta tossicità, da cui successivamente venne ricavato il Salvarsan un farmaco efficace nella sifilide.

Nel 1928 inizia la storia della penicillina e nel 1939 R. Dubos isolò la tirotricina da *Bacillus Brevis*, una sostanza composta da tirocidina e gramicidina, il primo antibiotico naturale introdotto nel commercio e nel periodo 1935 – 1945 si ha il grande sviluppo dei sulfonamidi e delle penicilline “i cosiddetti farmaci miracolosi” (7) .

Nella TAB. 1 sono illustrate le varie classi degli antibiotici attuali.

**Tab 1. Classificazione degli antibatterici in base al meccanismo d'azione.**

Compound <sup>†</sup>	Chemistry	Mechanism	Targets/used to treat
<i>Inibitori della sintesi proteica batterica</i>			
Amikacin, gentamicin, streptomycin	Aminoglycosides	Bind to the bacterial 30S ribosomal subunit (some bind to the 50S subunit), inhibiting the translocation of the peptidyl-tRNA from the A site to the P site and causing misreading of mRNA	Gram-positive cocci and Gram-negative bacteria (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Erythromycin A derivatives, azithromycin, telithromycin	Macrolides azalides, ketolides	Bind reversibly to the subunit 50S of the bacterial ribosome, inhibiting translocation of peptidyl-tRNA	Gram-positive cocci, <i>Treponema pallidum</i> , intracellular pathogens, <i>Mycoplasma</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
Clindamycin, lincomycin	Lincosamides	Bind to the 50S subunit of the ribosome (PTC), inhibiting transpeptidation/translocation	Gram-positive cocci, anaerobes (clindamycin) <i>Plasmodium falciparum</i> (clindamycin)
Doxycycline, minocycline, tetracycline	Cyclines	Bind to the 30S ribosomal subunit, inhibiting the binding of aminoacyl-tRNA to the mRNA-ribosome complex	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Rickettsia</i> <i>P. falciparum</i>

Tigecycline	Glycylcycline	Binds to the 30S ribosomal subunit, blocking entry of aminoacyl-tRNA into the A site of the ribosome during translation	Gram-positive and Gram-negative bacteria, anaerobes MRSA, multidrug-resistant strains of <i>Acinetobacter baumannii</i>
Chloramphenicol, thiamphenicol	Phenicols	Bind to the 50S subunit of the ribosome (PTC), preventing peptide bond formation	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Samonella Typhi</i>
Rifampicin/rifampin, rifabutin, rifapentine, rifaximin	Ansamycins	Bind to the $\beta$ subunit of RNA polymerase inhibit prokaryotic DNA transcription into mRNA	Gram-positive bacteria, mycobacteria <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>M. tuberculosis</i> <i>Escherichia coli</i>
Linezolid	Oxazolidinone	Binds to the 50S subunit of the ribosome, inhibiting the first step of protein synthesis (initiation)	Gram-positive cocci including VRE and MRSA
Quinupristin/dalfopristin <sup>‡</sup> , pristinamycin, virginiamycin	Streptogramins	Dalfopristin binds to the 50S ribosomal subunit, inhibiting peptidyl transfer Quinupristin binds also to the 50S ribosomal subunit and prevents elongation of the polypeptide	Gram-positive cocci and vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>
Fusidic acid		Prevents the turnover of elongation factor G from the ribosome	Gram-positive cocci
Mupirocin	Pseudomonic acid	Inhibits isoleucine tRNA synthetase (inhibition of RNA synthesis in response to a lack of isoleucine)	Staphylococci (topical treatment)
Retapamulin	Pleuromutilins	Binds to the 50S subunit of the ribosome (PTC), inhibits peptide bond formation	Gram-positive bacteria including MRSA (topical treatment)
<b><i>DNA interferenti</i></b>			
Nalidixic acid, ciprofloxacin, enoxacin, ofloxacin	Quinolones	Inhibit the bacterial DNA gyrase or the topoisomerase IV, thus inhibiting DNA replication and transcription	Broad-spectrum <i>M. tuberculosis</i> (fluoroquinolones in combination with other antimycobacterials)

Clofazimine	Riminophenazine	Binds to the guanine bases of bacterial DNA; blocks its template function, and inhibits bacterial proliferation	<i>Mycobacterium leprae</i>
<b><i>Inibizione della sintesi del cell wall</i></b>			
Penicillin G, amoxicillin, ampicillin, methicillin	Penicillins	$\beta$ -lactam antibiotics disrupt the synthesis of the peptidoglycan layer of bacterial cell walls by binding the PBPs	Gram-positive cocci Gram-positive and Gram-negative bacteria, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia</i>
Cefadroxil, cefazolin, cefalotin, cefalexin	Cephalosporins (1st generation <sup>§</sup> )		Gram-positive cocci
Cefaclor, cefamandole, cefoxitin, cefuroxime	Cephalosporins (2nd generation <sup>§</sup> )		Gram-positive cocci, some <i>Enterobacteriaceae</i>
Cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone	Cephalosporins (3rd generation <sup>§</sup> )		Broad-spectrum, except <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefepime, cefpirome	Cephalosporins		Broad-spectrum, <i>P. aeruginosa</i>
Ceftobiprole, ceftaroline	Cephalosporins		Broad-spectrum, MRSA, penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> , excluding ESBL producing strains
Aztreonam	Monobactams		<i>Enterobacteriaceae</i>
Imipenem/cilastatin, meropenem	Carbapenems		Broad-spectrum (not MRSA)
Vancomycin, teicoplanin	Glycopeptide lipoglycopeptide	Bind to the D-Ala-D-Ala terminal end of peptidoglycan precursors, thereby inhibiting synthesis of peptidoglycan	Gram-positive cocci
Bacitracin	Polypeptide	Inhibits isoprenyl pyrophosphate <sup>¶</sup>	Gram-positive bacteria
Fosfomicin	Phosphonic acid derivative	Inactivates enolpyruvyl transferase, blocking cell wall synthesis	Broad-spectrum
<b><i>Interferenti con la membrana citoplasmatica</i></b>			
Daptomycin	Lipopeptide	Binds to the membrane causing a rapid depolarization, thereby resulting in a loss of	Gram-positive cocci

		membrane potential that leads to inhibition of protein, DNA and RNA synthesis	
Colistin, polymyxin B	Polypeptide	Interact with the Gram-negative bacterial outer membrane and cytoplasmic membrane; displaces bacterial counter ions and destabilizes the outer membrane	Gram-negative bacteria
<b><i>Altri meccanismi</i></b>			
Sulfadiazine, sulfamethizole, sulfamethoxazole	Sulfonamides	Folate synthesis inhibition (via acting as competitive inhibitors of dihydropteroate synthetase)	Gram-positive cocci
Trimethoprim	Benzyl-pyrimidine	Folate synthesis inhibition (via inhibition of dihydrofolate reductase)	Gram-negative bacteria
Dapsone	Diamino-diphenyl sulfone	Folate synthesis inhibition (via competition with para-aminobenzoate for the active site of dihydropteroate synthetase)	<i>M. leprae</i> Prophylaxis against pneumonia caused by ( <i>Pneumocystis. jiroveci</i> in HIV patients)
Metronidazole	5-nitroimidazole	Produces toxic free radicals which disrupt DNA and proteins	Anaerobes Protozoa (e.g., <i>Entamoeba</i> , <i>Giardia</i> , <i>Trichomonas</i> )
<b><i>Antimicobatterici</i></b>			
D-Cycloserine	Alanine analogue	Inhibits alanine racemase and D-alanine ligase (inhibits synthesis of the murein precursor lipid II)	<i>M. tuberculosis</i>
Isoniazid	Isonicotinyl hydrazine	Must be activated by a bacterial catalase-peroxidase enzyme <sup>#</sup> ; inhibits the synthesis of mycolic acid of the mycobacterial cell wall	<i>M. tuberculosis</i>
Pyrazinamide	Pyrazine-2-carboxamide	Converted by pyrazinamidase to pyrazinoic acid (which disrupts the membrane potential, thus interfering with energy production); inhibits fatty acid synthase	<i>M. tuberculosis</i> <i>Leishmania?</i>
Ethionamide	Thiocarbamide	Activated by a mycobacterial	<i>M. tuberculosis</i>

		flavoprotein monooxygenase; disrupts mycolic acid synthesis	
Ethambutol	Ethylenediamine di-butanol	Inhibits arabinosyl transferase and formation of mycolyl- arabinogalactan-peptidoglycan complex in the cell wall, thus increasing cell permeability	<i>M. tuberculosis</i>

†Not all compounds are given.

‡Quinupristin/dalfopristin are synergistic. Dalfopristin binds to the 23S portion of the 50S ribosomal subunit, changes its conformation, enhancing the binding of quinupristin, and inhibits peptidyl transfer; quinupristin binds to the 50S ribosomal subunit, and prevents elongation of the polypeptide, thus incomplete chains are released.

‡The classification of cephalosporins into 'generations' is commonly practised but the exact categorization is often imprecise.

§A molecule that carries the building blocks of the peptidoglycan bacterial cell wall outside of the inner membrane.

#In *Mycobacterium tuberculosis*, KatG couples the isonicotinic acyl with NADH to form an isonicotinic acyl-NADH complex. This complex binds tightly to the enoyl-acyl carrier protein reductase, thereby blocking the natural substrate and the action of fatty acid synthase. Radicals, including nitric oxide, are produced by KatG activation of isoniazid.

?: Suggested target; ESBL: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PBP: Penicillin-binding protein; PTC: Peptidyl transferase center; VRE: Vancomycin-resistant enterococci.

Attualmente gli studi sono fortemente focalizzati sull'emergenza delle resistenze batteriche multiple ai chemioterapici in uso: la maggior minaccia è rappresentata dai cosiddetti microbi ESKAPE, quali l'enterobacter, lo stafilococco aureo, la Klebsiella, l'acinetobacter, lo Ps. Aeruginosa e l'enterococco (11).

L'IDS (infectious diseases society) statunitense sponsorizza l'iniziativa del "dieciperventi" finalizzata alla scoperta di dieci antibiotici sicuri ed efficaci entro il 2020.

Nell'ambito di questi studi, nel 2007 sono entrate nel bagaglio farmacologico le pleuromutiline, scoperte nel 1950, approvate nel 1979 per uso veterinario, ed usate oggi nel trattamento topico delle infezioni cutanee e tessuti molli.

L'attuale approccio metodologico prevede l'associazione del farmaco antibatterico ad immunomodulatori, terapia fagica (16, 17), batteriocine, chelanti dei micronutrienti essenziali per la crescita batterica, bioterapia con i protozoi (18) e con alcuni tipi di larve (19).

### ***Reazioni immunologiche avverse causate da agenti antibatterici.***

Le reazioni di ipersensibilità agli agenti antibatterici possono essere classificate come immediate e non-immediate, a seconda del tempo che intercorre tra l'esposizione al farmaco e la comparsa della reazione stessa.

Le reazioni cutanee sono di solito le più comuni e la frequenza osservata è rispettivamente dell'1% per la combinazione trimethoprim e sulfonamidi, dell'1,1% per le penicilline e dell'1,6% per i fluorochinoloni.

Le manifestazioni più comuni sono rappresentate dall'esantema, l'orticaria e l'angioedema; le forme più severe sono la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la sindrome di DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) caratterizzata da una reazione multi organo potenzialmente letale. Anche la agranulocitosi idiosincrasica farmaco-indotta o la neutropenia acuta può portare a morte.

Uno studio di coorte ha rilevato un'incidenza annuale di 6 casi/milione della reazione di agranulocitosi idiosincrasica, di solito indotte da farmaci antibatterici, in particolare beta-lattamici e cotrimossazolo.

I meccanismi alla base di queste reazioni sono vari, classificabili come tossici o immunologici ed associati ad una predisposizione o suscettibilità genetica od epigenetica (22).

E' disponibile online il Drug Allergy and Hypersensitivity Database (23).

Nella tab. 2 sono classificate le reazioni immuni avverse in relazione alla categoria di antibatterico.

**Tab 2. Principali effetti sfavorevoli degli antibatterici.**

<b>Antibacterial agent(s)</b>	<b>Immune adverse event</b>
$\beta$ -lactams	Immediate reactions: urticaria, angioedema, rhinitis, bronchospasm and anaphylactic shock, hemolytic anemia, neutropenia, eosinophilia Skin eruptions, Stevens–Jonhson syndrome, toxic epidermal necrolysis
Chloramphenicol	Bone marrow suppression; rare: aplastic anemia
Sulfonamides	Allergy (including skin rashes), Sweet syndrome, DRESS syndrome, leukopenia
Dapsone	Hypersensitivity syndrome
Rifampin	Influenza-like syndrome, thrombocytopenia, hemolytic anemia, anaphylaxis
Cyclines	Drug hypersensitivity syndrome, drug-induced lupus erythematosus-like eruption, anaphylaxis, DRESS syndrome, Sweet syndrome
Aminoglycosides	Allergic contact dermatitis
Macrolides	Rare
Glycopeptides	Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, DRESS syndrome
Clindamycin	Rash; rare: DRESS syndrome, Sweet syndrome
Quinolones	Immediate hypersensitivity reactions (urticaria, angioedema, anaphylaxis), exanthema, Sweet syndrome
Clofazimine	Rash and pruritis (in 1–5% of patients)
Linezolid	Rare: reversible myelosuppression
Quinupristin/dalfopristin	Sweet syndrome
Bacitracin	Rare: anaphylaxis

DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

**Beta-lattamici** . Le reazioni allergiche alle penicilline sono tra le più comuni, e documentate già dalle prime somministrazioni del farmaco; l'anello beta-lattamico reagisce con i residui amminoacidici e sulfidrilici delle proteine legandosi irreversibilmente e stimolando la produzione di IgE contro l'antigene neoformato.

Le reazioni di ipersensibilità ai beta-lattamici sono classificate in 4 tipi, secondo lo schema di Gell e di Coombs 24 : reazioni immediate IgE-mediate (tipo I: dall'edema di Quincke, rash fino allo shock

anafilattico); reazione IgG-dipendente (tipo II) che può causare anemia emolitica, neutropenia ed eosinofilia ; reazioni immuno-complesso mediate (tipo III) che possono essere locali (eruzioni cutanee) o sistemiche (artrite, febbre) ; reazioni ritardate cellulo-mediate (tipo IV) caratterizzate da eruzioni cutanee, lieve esantema, sino al rischio di shock anafilattico, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta e citopenia.

Le reazioni ritardate sono mediate dall'attivazione dei linfociti T, ma i meccanismi non sono ancora noti del tutto.

Gli anticorpi IgE possono riconoscere come antigeni la struttura benzylpenicilloyl o altre porzioni della molecola come le catene laterali.

Le reazioni allergiche possono essere determinate da vari classi di beta-lattamici, accomunati tutti dalla struttura ad anello, ma le reazioni crociate tra la penicillina e i carbapenemi e carbacefemi non sono ben note.

Esistono molteplici tests in vivo e in vitro, con specificità e sensibilità variabili utilizzabili per lo studio delle reazioni IgE-mediate e ritardate. Recentemente l'ipersensibilità ai beta-lattamici è stata associata all'interazione con i recettori delle IL4 e IL13 nelle popolazioni Italiana, Francese e cinese. (29-30)

**Fenicoli.** Il cloramfenicolo può causare soppressione del midollo osseo, che si manifesta dapprima con la riduzione dei livelli di emoglobina. L'anemia che ne deriva è totalmente reversibile con la sospensione del farmaco e non è direttamente collegata con l'anemia aplastica, uno degli effetti collaterali più gravi dell'uso del cloramfenicolo.

Questa reazione è rara (uno su 50000) e di solito è fatale, senza possibilità di trattamento o prevenzione.

L'anemia aplastica generalmente si presenta dopo settimane o mesi dalla sospensione del farmaco, e può essere correlata ad una predisposizione genetica. La sostituzione del gruppo p-NO<sub>2</sub> con il gruppo SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> nel tiamfenicolo sembra essere la soluzione, visto che il tiamfenicolo non è mai stato associato ad anemia aplastica, ed è disponibile per uso veterinario.

In uno studio caso-controllo cinese, l'assunzione di cloramfenicolo è stata correlata all'insorgenza di leucemia infantile.

**Sulfoni e sulfonamidi.** La sindrome di ipersensibilità al dapsona è una reazione potenzialmente letale caratterizzata da febbre, epatite, dermatite esfoliativa, linfadenopatia e anemia emolitica.

Si stima un'incidenza del 2% nei pazienti affetti da lebbra, con differenze tra etnie e anche in pazienti sani; nei pazienti non affetti da lebbra l'incidenza è del 1,66% ed è molto più lieve se paragonata quella dei pazienti lebbrosi. Grazie all'analisi in immunoblotting, sono stati trovati auto-anticorpi circolanti che hanno come bersaglio antigeni di 190 e 230 kDa. I sulfonamidi (in particolare trimethoprim/sulfametossazolo) può causare eruzioni ritardate di tipo maculopapulari o morbilliformi, di gran lunga le forme più comuni di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

La sindrome DRESS può presentarsi in una percentuale di pazienti compresa tra l'1 e il 6 %. È stata osservata anche anemia emolitica e trombocitopenia; lo sviluppo di una reazione ritardata è legata all'ossidazione nei composti idrossilammina e nitroso dell'ammina aromatica N<sub>4</sub>, mentre il gruppo N<sub>1</sub> è legato alla reazione IgE-mediata.

**Ansamicine.** La reazione avversa alla rifampicina è dovuta alla produzione di immunocomplessi (flu-like syndrome e altre reazioni di ipersensibilità), ma il meccanismo non è ancora completamente chiarito. In molti casi sono stati riportati episodi di trombocitopenia, anemia emolitica e insufficienza renale e nella maggior parte dei pazienti sono stati ritrovati anticorpi anti-rifampicina.



**Ciclina.** La minociclina può causare una reazione di ipersensibilità simile alla mononucleosi; il meccanismo è basato probabilmente sulla formazione di un iminoquinone in grado di legarsi a macromolecole causando danno cellulare o agendo come aptene e innescando una risposta immunitaria. Le tetracicline e la doxiciclina non contengono catene laterali amminoacidiche in grado di formare intermedi reattivi, e sono rare le reazioni anafilattiche a questi farmaci.

**Amino glicosidi.** Le reazioni allergiche alla gentamicina sono ben note e riconoscibili, talvolta diagnosticate come shock anafilattico. In circa l'1,6-7,7% dei pazienti si è osservata allergia da contatto alla neomicina ed in un recente studio retrospettivo eseguito su 47,559 pazienti, il 2,5% dei casi si è osservata reazione positiva alla neomicina solfato associata a dermatite da contatto nell'1,1% dei pazienti.

**Macrolidi.** L'allergia ai macrolidi è estremamente rara (0,4-3%). Una reazione di ipersensibilità immediata IgE-dipendente è stata osservata dopo somministrazione di eritromicina, ma il meccanismo è ancora oscuro e i test cutanei sono pressoché negativi.

**Chinoloni.** Le reazioni di ipersensibilità a questi farmaci sono in aumento, a causa del maggior consumo degli stessi osservato in questi anni.

Oltre a reazioni anafilattiche, sono state documentate reazioni ritardate rappresentate da lesioni maculo papulari e eruzioni cutanee, associate probabilmente all'attivazione dei linfociti T. Le reazioni cutanee sono di solito associate all'assunzione di fluorochinoloni, in particolare la ciprofloxacina.

**Glicopeptidi.** Sono stati documentati pochi casi di sindrome di DRESS associati all'assunzione di vancomicina e pochi casi di dermatosi bollosa IgA mediata (una rara reazione autoimmune con lesioni vescicolobollose simili alla necrolisi epidermica tossica).

**Altri antibatterici.** Sono stati riportati rari casi di sindrome di Sweet, una dermatosi infiammatoria con neutrofilia, e di sindrome di DRESS.

Effetti collaterali quali trombocitopenia e anemia si riscontrano più comunemente in seguito all'assunzione di linezolid, piuttosto rari i casi di depressione midollare reversibile. Nei pazienti sottoposti a emodialisi, è stata osservata mielosoppressione a causa degli elevati livelli plasmatici di linezolid, usato per il trattamento di infezioni da St. Aureo meticillino resistente.

### ***Proprietà immunomodulanti degli agenti antibatterici.***

Nella tab.3 sono riassunti i dati principali raccolti in seguito ai numerosi studi eseguiti in vitro e su modelli animali.

**Tab 3. Principali effetti di immunomodulazione degli agenti antibatterici.**

<b>Antibacterial classes</b>	<b><i>In vitro</i> effects/mechanisms of action</b>	<b><i>In vivo/ex vivo</i> effects (animal models)</b>
Cyclines	Cellular accumulation ↓Oxidants, chemotaxis, phagocytosis and NO production ↓Proinflammatory cytokines ↓Angiogenesis ↓IgE production Scavenging of HOCl ↓MMP-9 (protein and mRNA),	↓Oxidants and inflammation ↓TNF-α and IL-1β Prevention of endotoxic shock ↓Inflammation in: <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastritis, ischemia/reperfusion injury, stroke, chronic colitis, EAE, Japanese encephalitis, Huntington's disease, human amyotrophic lateral sclerosis,

	gelatinase and collagenase Ca <sup>2+</sup> chelation and Mg <sup>2+</sup> binding Photodamage PKC inhibition	neonatal hypoxia–ischemia, congenital muscular dystrophy, animal models of multiple sclerosis, acute and chronic colitis
Erythromycin A-derived macrolides	Cellular accumulation ↓Oxidants, chemotaxis, phagocytosis, NO production, LTB <sub>4</sub> and adhesion molecules ↓Proinflammatory cytokines and chemokines ↓Bronchial hyperresponsiveness, mucus production, bacterial adhesion and angiogenesis ↓Metalloprotease Modulation of the PLD-PPH pathway (PMN) ↓Ca <sup>2+</sup> influx Inhibition of MAP kinase (e.g., ERK1/2) activity Induction of protein expression (P-gP, others) ↓NF-κB (T cells) and AP-1 (bronchial cells) Altered gene expression	Effects seen in aseptic inflammatory models (e.g., surgical trauma, carrageenin-induced pleurisy, extrinsic allergic alveolitis and lipopolysaccharide inhalation): ↓Oxidants and chemotaxis, ↓proinflammatory cytokines ↓Cell-adhesion molecules ↓Tumor growth
β-lactams	No general class or subgroup effect Cefodizime: immune response modifier (thio-thiazolyl moiety at position 3 of the cephem ring): ↑proliferative response of lymphocytes, ↑Phagocytic and bactericidal activity of PMN ↓Proinflammatory cytokines	Prevention and/or treatment of infections caused by resistant <i>Plasmodium berghei</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> (animal models); in immunocompromised individuals restores depressed phagocytic functions
Aminoglycosides	↓Oxidants, chemotaxis (inhibits PKC and PLA <sub>2</sub> )	
Ansamycins	Cellular accumulation ↓Oxidants, chemotaxis and NO production; scavenging of O <sup>2•-</sup> ↓IFN-γ production ↓Collagenase activity ↓NF-κB activation and ↑Iκ-B mRNA	↓Cellular immunity Inflammation-associated acute lung injury ↓Progression of adjuvant-induced arthritis
Quinolones	Cellular accumulation ↓Proinflammatory cytokines NO production and iNOS mRNA expression (human colonic epithelium and colonic tissue from ulcerative colitis patients)	↓TNF-α, IL-1 and IL-6 (various animal models) Beneficial effect on hematopoiesis?

Clofazimine	↑Oxidants and exocytosis (possibly through the stimulation of phospholipase A <sub>2</sub> ) Scavenge chlorinating oxidants	
Fosfomycin	↓TNF- $\alpha$ and IL-1 synthesis, and ↑IL-6 Inhibition of NF- $\kappa$ B activation Cyclic AMP accumulation ↑IL-2 and IFN- $\gamma$ synthesis	↑Survival rate (gut-derived <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sepsis) ↓TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6 (animal model of Sjögren's syndrome)
Dapsone	↓Oxidants, chemotaxis, phagocytosis, MPO and PGE <sub>2</sub> production ↓TNF- $\alpha$	
Pyrazinamide	↑IL-12, TNF- $\alpha$ , activation marker expression (CD80, CD86, MHC class I and ↑MHC class II molecules) and NO production	

↓: Decreased; ↑: Increased; ?: Suggested effect; AP-1: Activator protein-1; EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis; iNOS: Inducible nitric oxide synthase; LTB<sub>4</sub>: Leukotriene B<sub>4</sub>; MPO: Myeloperoxidase; NO: Nitric oxide; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E; PKC: Protein kinase C; PLA: Phospholipase A; PLD: Phospholipase D; PMN: Polymorphonuclear neutrophil; PPH: Phosphatidate phosphohydrolase. (47–51) .

È ancora in discussione la possibilità dell'utilizzo a scopo terapeutico della capacità immunomodulatoria dei farmaci antibatterici; nella tab. 4 sono riassunti i possibili impieghi di questi farmaci in patologie di origine non infettiva.

**Tab 4. Prospettive terapeutiche dell'azione antiinfiammatoria di alcuni antibatterici.**

Antibacterial agents	Nonantibiotic therapeutic uses
Dapsone	Inflammatory and autoimmune dermatoses, acne Immune thrombocytopenia Polyarteritis nodosa
Clofazimine	Chronic discoid lupus erythematosus, psoriasis Crohn's disease, ulcerative colitis Multiple sclerosis Type I diabetes mellitus?
Sulfasalazine	Spondyloarthritis, Crohn's disease
Cyclines	Rheumatoid arthritis, Scleroderma (minocycline) Periodontal diseases Skin diseases: pemphigus vulgaris, foliaceous and bullous pemphigoid, acne vulgaris, rosacea (doxycycline) Diabetic nephropathy (doxycycline) Chronic airway inflammation (asthma, bronchiectasis, acute respiratory distress syndrome, chemical induced lung damage and cystic fibrosis)

	Cardiovascular diseases? Neurodegenerative diseases? Adjunct to antipsychotic medications (minocycline) Cancer (chemically modified tetracyclines <sup>†</sup> ) Anti-allergy Ophthalmic diseases (cataract, diabetic retinopathy, corneal neovascularization, age-related macular degeneration)
Ansamycins	Juvenile pauci/polyarticular rheumatoid arthritis (intra-articular rifamycin SV) Crohn's disease (rifaximin) Cancer (geldanamycin derivatives <sup>†</sup> )
Macrolides (erythromycin A and derivatives)	Diffuse panbronchiolitis, cystic fibrosis Respiratory diseases associated with chronic inflammation Asthma? Inflammatory skin diseases Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (azithromycin) Cancer (clarithromycin)
Other antibacterial agents	Gentamicin: Cystic fibrosis (class 1 mutation)? HIV? Quinolones: Cancer? Ceftriaxone: Amyotrophic lateral sclerosis?

<sup>†</sup>Little or no antibacterial activity.

?: Suggested therapeutic use.

### *Agenti antibatterici ad azione anti-infiammatoria.*

L'azione antiinfiammatoria di molti farmaci antibatterici è stata osservata sin dal loro primo utilizzo, come ad esempio dapsons e clofazimina impiegati nel trattamento di dermatosi autoimmuni. Recentemente il dapsons è stato proposto per il trattamento della trombocitopenia refrattaria autoimmune, l'acne e la poliartrite nodosa (54 – 57) .

La clofazimina si è dimostrata efficace nel trattamento del LES discoide e di altre malattie autoimmuni come la psoriasi, il morbo di Crohn, e la rettocolite ulcerativa.

Recentemente è stato ampliato lo spettro terapeutico della clofamizina in relazione a una attività immunosoppressive di qualche efficacia nella sclerosi multipla e diabete di tipo I. L'azione immunosoppressoria della clofazimina si esplica in particolare sui linfociti T di memoria poichè ha azione bloccante sui canali di membrana del potassio Kv1.3 (KCNA3).

I sulfonamidi hanno anch'essi attività antiinfiammatoria; in particolare la sulfosalazina è stata usata nella spondiloartrite e nel morbo di Crohn ed è stata osservata una analogia strutturale con il celecoxib potente antinfiammatorio inibitore della ciclo ossigenasi-2.

Altre tre classi di antibiotici, i macrolidi, le cicline e le ansamicine posseggono effetti antiinfiammatori che sono oggetto di studio.

Il potenziale della rifampicina come farmaco antireumatico non è stato sempre confermato in letteratura (62-63), mentre iniezioni intraarticolari della rifamicina si sono rivelate efficaci nella sinovite acuta e nella oligo/poli-artrite giovanile.

Contro il morbo di Crohn è stata osservata una efficacia terapeutica dell'ansamicina ed in particolare della rifamixina, antibiotico a largo spettro non assorbibile.

Qualche effetto terapeutico lo si è notato nella affezioni respiratorie associate a infiammazioni croniche con la classe dei macrolidi (in particolare l'Eritromicina A e l'Azitromicina (65): l'effetto

dovrebbe essere ascrivibile a proprietà immunomodulanti molteplici (47). Le maggiori indicazioni sono costituite dalla bronchiolite diffusa e dalla fibrosi cistica.

Il miglioramento delle funzioni polmonari notato nei pazienti asmatici, con i macrolidi, necessita comunque, di studi clinici randomizzati e condotti su una popolazione più numerosa (66).

Altri effetti benefici ascrivibili a molecole derivate dall'eritromicina sono stati osservati nella bronchiolite obliterante, una patologia comune nei trapianti di polmone allogenici e nella BPCO (broncopolmonite cronica ostruttiva) e nella displasia broncopolmonare dei neonati e prematuri (47 – 67 – 68).

L'azione antiinfiammatoria dei macrolidi è stata studiata anche nelle affezioni cutanee, mentre si è rivelata inefficace la loro applicazione terapeutica nel campo delle affezioni coronarie e nel morbo di Crohn (69).

Il gruppo delle tetracicline rivela proprietà antiinfiammatorie nelle affezioni del periodonto e delle malattie cutanee, in particolare l'acne e le malattie bollose, l'artrite reumatoide e la sclerodermia. Recentemente sono stati osservati possibili benefici della doxiciclina nella nefropatia diabetica (73). Le tetracicline e derivati sono stati proposti nel trattamento delle malattie croniche delle vie aeree come l'asma, le bronchiectasie, la sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS), e danni polmonari da sostanze chimiche (es. vernici) e la fibrosi cistica (74).

La minociclina è l'unica del gruppo a possedere qualche effetto neurotropico (proposta nel trattamento della schizofrenia (76).

Altra proprietà delle tetracicline è costituita dalla azione di inibizione sulle T-Cells attivatrici della produzione linfocitaria di IgE (77); questa proprietà è ottenuta con la rimozione dalla molecola del gruppo dimetilamina legato al residuo C4.

Una delle molecole modificate, denominata Col-3, dimostrerebbe di possedere effetti antitumorali, agendo come inibitore delle metallo proteinasi della matrice (che permettono la diffusione locale e metastatica del tumore), e lo studio è ancora nella fase 1 del trial clinico (78).

Queste tetracicline modificate sono state proposte per il trattamento delle malattie oftalmologiche quali la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare correlata all'età e la cataratta (79).

Altri target terapeutici allo studio sono costituiti dall'ipertensione e dalla malattia cardiovascolare.

Molto interessante è l'azione in vitro degli aminoglicosidi ed in particolare della gentamicina sul codone di stop prematuro presente nella Fibrosi Cistica; tale mutazione, denominata Y122X, impedisce la traduzione della proteina CFTR coinvolta nel trasporto dello ione cloro (questa è una delle centinaia di mutazioni presenti nella F.C.) (80). In coltura di cellule di epitelio nasale derivate da 9 pazienti, è stato osservato un miglioramento degli scambi transmembrana del NaCl in sei casi.

Un nuovo aminoglicoside NB54, mostra possedere le stesse caratteristiche della gentamicina, con minore tossicità sia in vitro che negli animali da esperimento (81).

Gli antibiotici beta-lattamici sono in grado di indurre l'espressione della proteina vettore del glutammato; l'accumulo di glutammato avviene in alcune malattie neurologiche come la sclerosi laterale amiotrofica e la malattia dei motoneuroni inferiori. L'azione benefica sul trasporto del glutammato da parte di questo gruppo di antibiotici (es. ceftriaxone) potrebbe ritardare la degenerazione dei motoneuroni (studi in vivo su modelli animali) (85).

## **Virus ed agenti antivirali**

Fino a qualche decennio addietro, l'arma più efficace contro i virus era costituita dalle vaccinazioni. Nel 1979 è stata ufficializzata l'eradicazione del vaiolo, e nel 2010 la FAO ha annunciato l'eradicazione della rinderpest (malattia virale dei ruminanti) ed inoltre possiamo affermare che si è sulla buona strada nell'eradicazione di altre malattie come la poliomielite, il morbillo, la parotite e la rosolia.

Questi ed altri progressi nella terapia vaccinicca sono stati realizzati grazie alle maggiori conoscenze del meccanismo d'azione immunitario indotto dai vaccini (89).

I primi trattamenti chemioterapici contro i virus risalgono agli anni '60, ma la ricerca nel campo ha ricevuto un enorme impulso con l'avvento dell'AIDS.

Nella TAB 5 sono elencati i composti attualmente approvati.

**Tab 5. Principali agenti antivirali, classificati in base al meccanismo d'azione.**

<b>Compound<sup>†</sup></b>	<b>Chemistry</b>	<b>Mechanism</b>	<b>Main targets</b>
<b><i>Attachment inhibitors</i></b>			
Maraviroc	Polycyclic triazole	CCR5 antagonist (inhibits Gp120 binding)	HIV
<b><i>Entry inhibitors</i></b>			
Enfuvirtide	36-amino acid biomimetic peptide	Binds to gp41 and block its conformational switch	HIV-1
Arbidol <sup>‡</sup>	Indole derivative	Inhibits fusion between the viral capsid and the cell membrane	Influenza A and B
<b><i>Uncoating inhibitors</i></b>			
Amantadine	Tricyclic amines	Blocks M2 ion channel	Influenza A (prophylaxis and early therapy)
Pleconaril	Trifluoromethyl-1,2,4-oxadiazole	Binds to a hydrophobic pocket in VP1, the major protein of the capsid of picornaviruses In enteroviruses, prevents uncoating In rhinoviruses also prevents virus attachment	Picornaviruses (rhinovirus, enterovirus)
<b><i>Nucleic acid synthesis inhibitors</i></b>			
<b>Block reverse transcriptase</b>			
Zidovudine Lamivudine Telbivudine	Nucleoside analogues	Phosphorylation of antiviral molecule to 5'-triphosphate by cellular enzymes. Incorporation of mono-P derivative at the 3' end of the viral DNA chain	HIV-1, -2 HIV, HBV HBV
Tenofovir Adefovir	Acyclic nucleoside phosphonate	Phosphorylation of antiviral molecule to diphosphate derivatives by cellular enzymes	HIV, HBV HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6
Nevirapine, efavirenz	Non-nucleoside inhibitors	Targeted at an allosteric 'pocket', nonsubstrate binding site of the HIV-1 reverse transcriptase	HIV-1

<b>Block DNA polymerase</b>			
Acyclovir, penciclovir, brivudine <sup>§</sup>	Nucleoside analogues	Phosphorylation of antiviral molecule to monophosphate by HSV/VZV kinase and then to triphosphate by cellular enzymes	HSV-, -2; VZV HHV-6, -7, -8 VZV, HSV-1
Idoxuridine	Nucleoside analogue	Phosphorylation of antiviral molecule to 5'-triphosphate by cellular enzymes	HSV (topical treatment)
Trifluridine	Nucleoside analogue	Phosphorylation of antiviral molecule to 5'-monophosphate by cellular Thy kinase. Incorporation into DNA Inhibits thymidylate synthetase	HSV (topical treatment)
Vidarabine, ganciclovir	Nucleoside analogue	Phosphorylation of antiviral molecule to monophosphate by CMV kinase and then to triphosphate by cellular enzymes	CMV, HSV, VZV HHV-6, -7, -8 ( <i>in vitro</i> ); EBV?
Foscarnet	Trisodium phosphonoformate	Pyrophosphate analogue. Interferes with the binding of the pyrophosphate to the viral DNA polymerase Also inhibits reverse transcriptase	HSV-1, -2, VZV, CMV, EBV, HHV-6 ( <i>in vitro</i> )
Cidofovir	Acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide analogue)	Phosphorylation of antiviral molecule to diphosphate derivatives by cellular enzymes	CMV, HSV, VZV, EBV?, HHV-6 ( <i>in vitro</i> ) HPV, adenovirus? Vaccinia virus?
<b>Inhibit RNA polymerase</b>			
Ribavirin	Triazole-3-carboxamide	Phosphorylation of antiviral molecule to 5'-mono-, di- and tri-phosphate forms by cellular enzymes; inhibits IMP dehydrogenase Interferes with viral RNA polymerase Induction of lethal mutagenesis	RSV, HCV (ribavirin + IFN), adenovirus, influenza A, B and C, parainfluenza, measles virus, Junin virus, Lassa virus, bunyavirus
<b>Integrase inhibitors (integration of virus ADN in the cell genome)</b>			
Raltegravir	Oxadiazole-2-carboxamide	Inhibits integrase	HIV

<b><i>Protein synthesis inhibitors</i></b>			
Fomivirsen	Antisense oligodeoxynucleotide	Specific for CMV immediate early 2 (IE2) mRNA; hybridizes with mRNA, preventing synthesis of viral proteins	CMV (ocular infections)
<b><i>Assembly inhibitors</i></b>			
Saquinavir Lopinavir	Peptidomimetic compounds	Inhibitor of HIV protease, thus preventing viral particles from being packaged properly, and preventing them from being infectious	HIV
Boceprevir	Peptidomimetic compound	Inhibitor of HCV NS3 serine protease	HCV-1
Tipranavir	Nonpeptidic compound	Inhibitor of HIV protease	HIV
<b><i>Release inhibitors</i></b>			
Zanamivir, oseltamivir, peramivir <sup>¶</sup>	<i>N</i> -acetylneuraminic acid (sialic acid) analogues	Inhibits influenza viral neuraminidase (sialidase), preventing the release of the newly formed virus from the cell surface and thus limiting viral spread	Influenza A, B

†Only some representative compounds are given.

‡Used only in Russia and China.

§Not in the USA.

¶Approved in Japan and South Korea; has been authorized for the emergency use of treatment of certain hospitalized patients with known or suspected 2009 H1N1 influenza.?: Suggested target; HHV: Human herpesvirus; HSV: Herpes simplex virus; IMP: Inosine monophosphate; NS3: Nonstructural protein 3; RSV: Respiratory syncytial virus; VZV: Varicella-Zoster virus.

Data from [90–92].

I farmaci antivirali sono altamente specie o tipo-specifici, andando ad interferire con enzimi o strutture virali.

I principali bersagli terapeutici sono costituiti da HIV, Herpesvirus, HBV, e limitato HCV, virus influenzali ed RSV.

Gli studi attuali vertono sul superamento della farmacoresistenza e sull'ampliamento del meccanismo antivirale; un nuovo farmaco è in grado di agire "ad ampio spettro" su una quindicina di virus (fra cui dengue, flavivirus, Amapari and Tacaribe, arenaviruses, Guama bunyavirus, and H1N1 influenza); in sintesi questo farmaco è attivato dalla presenza di DS-RNA e a sua volta è in grado di attivare le caspasi che provocano l'apoptosi della cellula infetta (94).

L'altra via della terapia antivirale è costituita dal potenziamento della difese immunitarie dell'ospite: capostipiti di tale gruppo terapeutico sono gli interferoni, una classe di molecole largamente prodotte da vari tipi cellulari, finora ampiamente utilizzati nelle epatiti virali ed altre malattie non virali quali la sclerosi multipla (95-96).

Altra classe di molecole è rappresentata dalle imidazochinoline (imiquimod), che sono in grado di stimolare la produzione dicitochine, IFN $\alpha$ -, IFN- $\gamma$  e IL12 nele APC (cellule presentanti l'antigene).



I risultati osservati negli studi in vitro e nei modelli animali sono stati confermati nei pazienti affetti da condilomi anogenitali HPV positivi (97-98).

Altra arma terapeutica è l'immunizzazione passiva (tramite somministrazione di anticorpi specifici) il cui ruolo è stato fortemente ridimensionato dalla terapia vaccinica e limitato a pazienti con alto rischio di complicanze (immunodepressi) o alla fase finestra di una vaccinazione (es. tetano).

Altra arma efficace è costituita dagli anticorpi monoclonali come il Synagis (Palivizumab) –Abbott, ampiamente utilizzato nella profilassi dell'RSV nei neonati e negli immunodepressi (99).

I primi anticorpi monoclonali umani sono stati sviluppati per il trattamento di 2 paramixovirus (100) e l'immunizzazione terapeutica potrebbe costituire un arma nella prevenzione dell'infezione da HIV-1.

Altro tipo di immunoterapia sperimentata in infezioni da CMV, EBV, HIV consiste nella infusione di cellule effettrici specifiche per il virus (102) oppure nell'utilizzo di vettori retrovirali in grado di trasferire frammenti genetici capaci di potenziare o indurre attività antivirale nelle T-cells antigene specifiche.

### *Effetti collaterali e reazioni avverse da farmaci antivirali*

Sono riportati soprattutto 2 tipi principali di eventi sfavorevoli:

1) Tossicità sul midollo osseo

2) Allergie, soprattutto cutanee, raramente sindromi allergiche gravi sino alla anafilassi (103).

Ad esempio, l'ipersensibilità ai farmaci è 100 volte più alta nei pazienti HIV-1 positivi rispetto alla popolazione normale (105) e non deve essere trascurato l'effetto di potenziamento tossico indotto dalle interazioni tra i farmaci associati nella terapia anti HIV.

#### **Effetto depressivo sul midollo osseo.**

Il Valganciclovir può causare leucopenia, trombocitopenia ed anemia nel 5 – 50 % dei pazienti (105) e raramente effetti gravi, potenzialmente letali. Il Ganciclovir, molecola derivata dal precedente, causa generalmente neutropenia: il Foscarnet ha il medesimo effetto collaterale, ma vengono riportati meno della metà di eventi rispetto al Ganciclovir.

La Vidarabina causa danni, comunque reversibili, alle linee staminali (evidenze in animali da laboratorio).

Rari casi di neutropenia (1 – 3 %) sono stati segnalati nella terapia anti HIV prolungata con Efavirenz e soprattutto con l'associazione raltegravir – tenofovir – emtricitabina (107).

#### **Fenomeni allergici**

Il Maraviroc, antagonista del recettore della chemochina CCR5, interferisce con le funzioni immunitarie aumentando il rischio di infezioni e la suscettibilità alle neoplasie ed inoltre alla sua sospensione può indurre una sindrome infiammatoria scatenata dalla riattivazione repentina del sistema immune. Dai trials MOTIVATE-1 e -2 si segnalano episodi ipertensivi e fenomeni pruriginosi collegati ad epatotossicità nel 3.8% dei pazienti (103).

Fra gli altri effetti sfavorevoli è da segnalare la sindrome di Stevens-Johnson come principale tossicità della nevirapina (111, 112). Il rash cutaneo è immunomediato, e, nei modelli animali, viene attutito da una deplezione parziale dei T-CD4+ : il meccanismo d'azione consiste nella conversione della forma 12-idrossilata della nevirapina in un chinone a livello cutaneo (113).

Infrequenti le reazioni sistemiche (orticaria, angioedema, dermatiti eritematose) con alcune classi di antivirali, ad esempio gli inibitori delle proteasi (5% ) (115) o le manifestazioni esantematiche, presenti in quota significativa, circa 7%, nel trattamento con darunavir.

La ricerca sulla tossicità degli antiretrovirali si è recentemente focalizzata anche sulla probabilità che vi sia una predisposizione genetica, ascrivibile tanto a variazioni complesse quanto a fenomeni di polimorfismo di un singolo nucleotide.

L'associazione fra costituzione genetica e reazione sfavorevole all'antiretrovirale trova applicazione clinica in alcuni casi, ad esempio nel rischio di ipersensibilità all'abacavir; in altri casi, siamo a livello di ipotesi di lavoro (120, 121, 122).

Nella tabella 6 sono sintetizzate alcune reazioni avverse alle classi antiretrovirali.

**Tab 6. Principali reazioni sfavorevoli da farmaci antiretrovirali.**

<b>Compound</b>	<b>Immune adverse events</b>
Maraviroc	Systemic allergic reaction (rash, increased IgE, eosinophilia)
Enfuvirtide	Hypersensitivity reactions (0.1–1% of patients); severe reactions (respiratory distress, glomerulonephritis and/or anaphylaxis)
Amantadine, rimantadine	Rare cases of severe skin rashes (Stevens–Johnson syndrome)
Zidovudine, abacavir	Chronic, high-dose therapy with AZT: neutropenia Fatal hypersensitivity reactions (strongly associated with HLA-B*5701)
Nevirapine	Mild or moderate rash (13%) Severe or life-threatening skin reactions: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity (1.5%) of patients
Acyclovir	Systemic therapy: rare adverse effects (<0.1% of patients); neutropenia, leukopenia, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and/or anaphylaxis
Vidarabine	Neutropenia, thrombocytopenia
Ganciclovir	Neutropenia, thrombocytopenia
Foscarnet	Neutropenia
Cidofovir	Rash, rash iritis
Ribavirin	Cutaneous reactions (+ IFN)
Raltegravir	Thrombocytopenia, hypersensitivity, genital herpes and herpes zoster in <2% of patients; neutropenia
Fomivirsen	Ocular inflammation; inflammatory reactions (~25% of patients)
Protease inhibitors	Mild-to-moderate rash (7% of patients)
Oseltamivir	Rare rash, allergic reactions (anaphylaxis, Stevens–Johnson syndrome)

AZT: Zidovudine; IFN: Interferon.

L'associazione interferon – ribavirina non è attualmente associata a reazioni avverse notevoli (119), ad esclusione dell'anemia emolitica autoimmune da ribavirina, il cui meccanismo è da accumulo intraeritrocitario del farmaco e non immunologico. Si segnalano comunque isolati fenomeni di rashes cutanei, mentre più complesso appare il rapporto con i distiroidismi che spesso sono ascrivibili, secondo alcuni AA, ad azione extraepatica dell'HCV piuttosto che ai farmaci.

## *Le proprietà immunomodulatorie dei farmaci antivirali*

La produzione di letteratura su questo argomento è piuttosto scarsa, costituita soprattutto da evidenze in vitro.

La ribavirina, largamente usata nella terapia antiHCV, riduce “in vitro” l’attivazione dei macrofagi e la produzione di citochine da parte dei linf. Th2, ma non interferisce con la produzione dei Th1.

L’arbidolo (antivirale ad ampio spettro) induce la produzione di interferon e stimola la fagocitosi nei macrofagi (123, 124).

Sempre in vitro, l’amantadina si dimostra essere un inibitore linfocitario, mentre lo zanamivir e l’oseltamivir attenuano la produzione di nitrossido nelle cellule infettate con influenzavirus e nei macrofagi stimolati con IFN- $\gamma$  (125).

Gli inibitori delle proteasi sono in grado di interferire con numerosi processi fisiologici dalla angiogenesi, ai meccanismi infiammatori in genere, alla processazione dell’antigene fino alla crescita ed invasione tumorale (l’effetto pare sia dovuto ad interferenza di questi farmaci con il proteasoma, con le metalloproteinasi, e con le integrine, (129) e con l’inibizione della fosforilazione della proteina-chinasi B (130)). Alcuni farmaci di questa classe (indinavir, nelfinavir, lopinavir, ritonavir) interferiscono con il metabolismo lipidico attivando processi di ossidazione, mentre gli analoghi della timidina (stavudina e zidovudina) alterano altre funzioni degli adipociti (126). Tutti gli inibitori delle proteasi stimolano il rilascio di citochine proinfiammatorie e/o chemiotattiche nei macrofagi, favorendo in alcuni casi l’osteoporosi (127). Nelfinavir induce apoptosi e conseguente inibizione della crescita di alcuni tipi di cellule tumorali (128). Gli inibitori delle proteasi sono in grado di interferire con i meccanismi maturativi dei monociti che si trasformano in cellule dendritiche incapaci di rispondere allo stimolo delle endotossine batteriche e di esplicare una funzione di controllo degli NK autologhi (131).

### **Probabili conseguenze terapeutiche**

Gli effetti collaterali di alcuni antivirali sono così evidenti da proporre l’uso di alcuni di questi per obiettivi diversi dall’eradicazione del virus.

Ad esempio l’AMD3100 (mozomobil) è un antagonista del recettore CXCR4 delle chemochine e la sua funzione principale è la mobilitazione delle cellule staminali dal midollo osseo al circolo periferico, pertanto può trovare una sua ipotetica funzione terapeutica nelle malattie ematologiche (133).

Il maraviroc viene usato in combinazione con la ciclosporina A negli allotrapianti cardiaci sperimentali (vari tipi di scimmie) per ottenere una diminuzione dell’infiltrazione di cellule CCR5+, CD4+, CD8+, CD68+ nell’organo ed un rallentamento del rigetto (134).

I complessi effetti antitumorali degli inibitori delle proteasi sono oggetto di interessanti ricerche su potenziali applicazioni nel sarcoma di Kaposi e nel cancro del pancreas (135).

La potenzialità terapeutica di alcuni antivirali nel campo delle malattie autoimmuni appare molto più controversa (136, 137, 138) in alcuni casi, raltegravir, anche dannosa (139).

Si segnala l’uso recente della ribavirina nella nefrite lupica con miglioramento della proteinuria e diminuzione degli anticorpi antiDNA e nella sclerosi multipla in animali di laboratorio (141).

**Tab 7. Principali effetti immunomodulatori dei farmaci antivirali.**

<b>Compound</b>	<b>Immunomodulatory effects</b>
Maraviroc	Decreases inflammation? Graft
Arbidol	IFN inducer, stimulates phagocytosis
Amantadine	Inhibits T lymphocytes
Zidovudine	Inhibits CMI, adipocyte functions

Tenofovir, adefovir	Inhibitory effect on CMI
Acyclovir	Autoimmunity? Cancer?
Ganciclovir	Autoimmunity? Cancer?
Foscarnet	Autoimmunity? Cancer?
Ribavirin	Inhibits Th2 response; autoimmunity?
Raltegravir	Autoimmunity?
Ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir	↑ROS production (adipocytes), ↑MIP-1 $\alpha$ and MCP1 (macrophages), ↑apoptosis (cancer cells), cancer? Autoimmunity
Zanamivir, oseltamivir	Suppress NO production

?: Suggested effect;

CMI: Cell-mediated immunity;

IFN: Interferon;

ROS: Reactive oxygen species;

NO: Nitric oxide.

## CONCLUSIONI

La capacità degli antibatterici di interferire con il Sistema Immune è ben conosciuta da oltre 30 anni, in particolare le potenziali azioni antinfiammatorie o inibitorie della risposta immune in genere. Tali proprietà possono costituire un'ulteriore presidio terapeutico laddove sia dimostrata una connessione fra l'infezione e lo sviluppo di fenomeni autoimmunitari o semplicemente per attenuare complicanze infiammatorie, come l'insorgenza dell'asma in una bronchite.

Inoltre alcune classi di antibiotici (ad es. le cicline ed i macrolidi) possono essere opportunamente modificate per esaltare queste funzioni ed evitare fenomeni di resistenza batterica.

Molto più recenti ed in fase iniziale le osservazioni sugli effetti degli antivirali: il campo di indagine, comunque, potrebbe essere più vasto dato il coinvolgimento di questi farmaci e dei loro target, i virus, nel campo oncologico.

### **Riferimenti bibliografici**

1. Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature* 406, 762–767 (2000).
2. Casadevall A. The third age of antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1414–1416 (2006).  
• Introduction to the future trends in antimicrobial therapy.
3. Silverstein MA. *History of Immunology. 2nd Edition.* Academic Press, San Diego, CA, USA (2009).
4. Grainger Jr TH. *A Guide to the History of Bacteriology.* Ronald Press, NY, USA (1958).
5. Bulloch W. *The History of Bacteriology.* Oxford University Press, London, UK (1938).
6. Lechevalier HA, Solotorovsky M. *Three Centuries of Microbiology.* McGraw-Hill, NY, USA (1965).
7. Bryskier A (Ed.). *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals.* ASM Press, WA, USA (2005).
8. Wainwright M. Microbiology before Pasteur. *Microbiology Today* 28, 19–21 (2001).
9. Lindblad WJ. Considerations for determining if a natural product is an effective wound-healing agent. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 7(2), 75–81 (2008).
10. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nature Rev. Microbiol.* 9, 889–893 (2011).

11. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS *et al.* Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48, 1–12 (2009).
12. Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin. Infect. Dis.* 50(8), 1081–1083 (2010).
13. Butler MS, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. *J. Antibiot. (Tokyo)* 64(6), 413–425 (2011).
  - Molecules in antibacterial therapy to combat resistance.
14. Novak R, Shlaes DM. The pleuromutilin antibiotics: a new class for human use. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 11(2), 182–191 (2011).
15. Miller AA, Miller PF (Eds). *Emerging Trends in Antibacterial Discovery: Answering the Call to Arms.* Caister Academic Press, Norwich, UK (2011).
16. Burrowes B, Harper DR, Anderson J, McConville M, Enright MC. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 9(9), 775–785 (2011).
17. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(3), 649–659 (2001).
18. Nacar A, Nacar E. Phagotrophic protozoa: A new weapon against pathogens? *Med. Hypotheses* 70(1), 141–142 (2008).
19. Bowling FL, Salgami EV, Boulton AJ. Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 30(2), 370–371 (2007).
20. van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J. Clin. Epidemiol.* 51(8), 703–708 (1998).
21. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.* 15(1), 15–21 (2008).
22. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am. J. Hematol.* 84(7), 428–434 (2009).
23. Bousquet PJ, Demoly P, Romano A *et al.* Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy* 64, 194–203 (2009).
24. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. In: *Clinical Aspects of Immunology. 2nd Edition.* Coombs RRA, Gells PGH (Eds). Davis, PA, USA, 575–596 (1968).
25. Rodilla EM, González ID, Yges EL, Bellido FJ, Bara MT, Toledano FL. Immunological aspects of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 6(5), 789–800 (2010).
26. Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin. Drug Saf.* 7(3), 295–304 (2008).
27. Khan D, Solensky R. Drug allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, S126–S137 (2010).
  - A general review of drug allergy including antibiotics.
28. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med. Clin. North Am.* 94(4), 805–820 (2010).
29. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Cornejo-Garcia JA, Viola M, Blanca M, Romano A. Gene variants of IL13, IL4, and IL4RA are predictors of beta-lactam allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 123(2), 509 (2009).
30. Huang CZ, Yang J, Qiao HL, Jia LJ. Polymorphisms and haplotype analysis of IL-4 Ralpha Q576R and I75V in patients with penicillin allergy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65(9), 895–902 (2009).
31. Shu X, Gao Y, Linet M *et al.* Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai. *Lancet* 2(8565), 934–937 (1987).
32. Sheen YS, Chu CY, Wang SH, Tsai TF. Dapsone hypersensitivity syndrome in non-leprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan. *J. Dermatolog. Treat.* 20(6), 340–343 (2009).
33. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 36(2), 152–163 (2010).
34. Cacoub P, Musette P, Descamps V *et al.* The DRESS syndrome: a literature review. *Am. J. Med.* 124(7), 588–597 (2011).

35. Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 100, 91–100 (2008).
36. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)* 78(6), 361–369 (1999).
37. Jang JW, Bae YJ, Kim YG *et al.* A case of anaphylaxis to oral minocycline. *J. Korean Med. Sci.* 25(8), 1231–1233 (2010).
38. Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE *et al.* Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 53(3), 146–149 (2005).
39. Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 14(10), 725–733 (2005).
40. Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr. Pharm. Des.* 14(27), 2840–2862 (2008).
41. Blanca-López N, Andreu I, Torres Jaén MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 11(4), 285–291 (2011).
42. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Cutaneous adverse reactions to fluoroquinolones. *Dermatitis* 22(3), 155–160 (2011).
43. Vinson AE, Dufort EM, Willis MD, Ebersson CP, Harwell JI. Drug rash, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome: two pediatric cases demonstrating the range of severity in presentation—A case of vancomycin-induced drug hypersensitivity mimicking toxic shock syndrome and a milder case induced by minocycline. *Pediatr. Crit. Care Med.* 11(4), e38–e43 (2010).
44. Faguer S, Kamar N, Fillola G, Guitard J, Rostaing L. Linezolid-related pancytopenia in organ-transplant patients: report of two cases. *Infection* 35(4), 275–277 (2007).
45. Gorchynski J, Rose JK. Complications of MRSA Treatment: linezolid-induced myelosuppression presenting with pancytopenia. *West. J. Emerg. Med.* 9(3), 177–178 (2008).
46. Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A *et al.* Pharmacokinetics of repeated dosing of linezolid in a hemodialysis patient with chronic renal failure. *J. Infect. Chemother.* 14(2), 156–160 (2008).
47. Labro MT. Influence of Antibacterial Drugs on the Immune System. In: *Principles of Immunopharmacology*. Nijkamp FP, Parnham, Michael J (Eds). Birkhäuser, Basel, Switzerland, 473–506 (2011).
48. Marjanović N, Bosnar M, Michielin F *et al.* Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells *in vitro*. *Pharmacol. Res.* 63(5), 389–397 (2011).
49. Jantzie LL, Todd KG. Doxycycline inhibits proinflammatory cytokines but not acute cerebral cytogenesis after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *J. Psychiatry Neurosci.* 35(1), 20–32 (2010).
50. Kolios G, Manousou P, Bourikas L *et al.* Ciprofloxacin inhibits cytokine-induced nitric oxide production in human colonic epithelium. *Eur. J. Clin. Invest.* 36(10), 720–729 (2006).
51. Mendez S, Traslavina R, Hinchman M *et al.* The antituberculosis drug pyrazinamide affects the course of cutaneous leishmaniasis *in vivo* and increases activation of macrophages and dendritic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(12), 5114–5121 (2009).
52. Piette EW, Werth VP. Dapsone in the management of autoimmune bullous diseases. *Dermatol. Clin.* 29(4), 561–564 (2011).
53. Wozel VE. Innovative use of dapsone. *Dermatol. Clin.* 28(3), 599–610 (2010).
54. Kundu R, Sethi N, Ghose A, Chaudhary R. Age old dapsone in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura—a case report with review. *Am. J. Ther.* doi:10.1097/MJT.0b013e3182204fbb (2011) (Epub ahead of print).
55. Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am. J. Hematol.* doi:10.1002/ajh.22266 (2011) (Epub ahead of print).
56. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29(1 Suppl. 64), S110–S116 (2011).
57. Tanghetti E, Dhawan S, Green L *et al.* Clinical evidence for the role of a topical anti-inflammatory agent in comedonal acne: findings from a randomized study of dapsone gel 5% in combination with tazarotene cream 0.1% in patients with acne vulgaris. *J. Drugs Dermatol.* 10(7), 783–792 (2011).
58. Ren YR, Pan F, Parvez S *et al.* Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes. *PLoS ONE.* 3(12), e4009 (2008).

59. Beeton C, Wulff H, Standifer NE *et al.* Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103(46), 17414–17419 (2006).
60. Song IH, Hermann K, Haibel H *et al.* Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 70(4), 590–596 (2011).
61. Cottone M, Renna S, Orlando A, Mocchiari F. Medical management of Crohn's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 12(16), 2505–2525 (2011).
62. Cox NL, Prowse MV, Maddison MC, Maddison PJ. Treatment of early rheumatoid arthritis with rifampicin. *Ann. Rheum. Dis.* 51(1), 32–34 (1992).
63. Borg AA, Davis MJ, Fowler PD, Shadforth MF, Dawes PT. Rifampicin in early rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 22(1), 39–42 (1993).
64. Porter JR, Ge J, Lee J, Normant E, West K. Ansamycin inhibitors of Hsp90: nature's prototype for anti-chaperone therapy. *Curr. Top Med. Chem.* 9, 1386–1418 (2009).
65. Li H, Zhou Y, Fan F *et al.* Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. *Intern. Med.* 50(16), 1663–1669 (2011).
66. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 38(2), 92–98 (2010).
67. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 3, 331–350 (2008).
68. Albert RK, Connett J, Bailey WC *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 365(8), 689–698 (2011).
69. Feller M, Huwiler K, Schoepfer A, Shang A, Furrer H, Egger M. Long-term antibiotic treatment for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 50(4), 473–480 (2010).
70. Ishimatsu Y, Mukae H, Matsumoto K *et al.* Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin. *Chest* 138(3), 730–733 (2010).
71. Govi S, Dognini GP, Licata G *et al.* Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre Phase II trial. *Br. J. Haematol.* 150(2), 226–229 (2010).
72. Soory M. A role for non-antimicrobial actions of tetracyclines in combating oxidative stress in periodontal and metabolic diseases: a literature review. *Open Dent. J.* 2, 5–12 (2008).
73. Naini AE, Harandi AA, Moghtaderi J, Bastani B, Amiran A. Doxycycline: a pilot study to reduce diabetic proteinuria. *Am. J. Nephrol.* 27, 269–273 (2007).
74. Rempe S, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Tetracyclines and pulmonary inflammation. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 7, 232–236 (2007).
75. Kim HS, Suh YH. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav. Brain Res.* 196, 168–179 (2009).
76. Miyaoka T. Clinical potential of minocycline for schizophrenia. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7, 376–381 (2008).
77. Joks R, Durkin HG. Non-antibiotic properties of tetracyclines as anti-allergy and asthma drugs. *Pharmacol. Res.* 64(6), 602–609 (2011).
  - New avenues for tetracyclines: suppression of IgE responses and possible benefit in allergy and asthma.
78. Richards C, Pantanowitz L, Dezube BJ. Antimicrobial and non-antimicrobial tetracyclines in human cancer trials. *Pharmacol. Res.* 63(2), 151–156 (2011).
  - New avenues for tetracyclines: chemically modified tetracyclines and cancer (Kaposi sarcoma).
79. Federici TJ. The non-antibiotic properties of tetracyclines: clinical potential in ophthalmic disease. *Pharmacol. Res.* 64(6), 614–623 (2011).
  - New avenues for tetracyclines: ophthalmic diseases including cataract, and diabetic retinopathy.
80. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A *et al.* *In vitro* prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Med.* 5, 5 (2007).
81. Rowe SM, Sloane P, Tang LP *et al.* Suppression of CFTR premature termination codons and rescue of CFTR protein and function by the synthetic aminoglycoside NB54. *J. Mol. Med.* 89(11), 1149–1161 (2011).
  - The future in aminoglycoside therapy of genetic disorders: a synthetic aminoglycoside displays

- significant *in vitro* and *in vivo* (clinically relevant cystic fibrosis animal models) efficacy to restore the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein and function.
82. Paul M, Gafter-Gvili A, Fraser A, Leibovici L. The anti-cancer effects of quinolone antibiotics? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 26(11), 825–831 (2007).
  83. Al-Trawneh SA, Zahra JA, Kamal MR *et al.* Synthesis and biological evaluation of tetracyclic fluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* 18(16), 5873–5884 (2010).
  84. Hedlund E. The protective effects of  $\beta$ -lactam antibiotics in motor neuron disorders. *Exp. Neurol.* 231(1), 14–18 (2011).
    - A review of spinal muscular atrophy and the unexpected therapeutic effects of  $\beta$ -lactams in animal models.
  85. Rothstein JD, Patel S, Regan MR *et al.*  $\beta$ -lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 433 73–77 (2005).
  86. Nizzardo M, Nardini M, Ronchi D *et al.* Beta-lactam antibiotics offers neuroprotection in a spinal muscular atrophy model by multiple mechanisms. *Exp. Neurol.* 229, 214–222 (2011).
  87. Sun S, La Scola B, Bowman VD *et al.* Structural studies of the Sputnik virophage. *J. Virol.* 84(2), 894–897 (2010).
  88. La Scola B, Desnues C, Pagnier I *et al.* The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature* 455(7209), 100–104 (2008).
  89. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat. Immunol.* 12(6), 509–517 (2011).
  90. Bauer DJ. A history of the discovery and clinical application of antiviral drugs. *Br. Med. Bull.* 41(4), 309–314 (1985).
  91. De Clercq E. Antiretroviral drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* 10(5), 507–515 (2010).
  92. De Clercq E. Antiviral Drug Strategies. In: *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*. Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, Gerd Folkers (Eds). Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1–28 (2011).
  93. Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann. Pharmacother.* 45(9), 1085–1093 (2011).
  94. Rider TH, Zook CE, Boettcher TL *et al.* Broad-spectrum antiviral therapeutics. *PLoS ONE* 6(7), e22572 (2011).
  95. Sadler AJ, Williams BRG. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 559–568 (2008).
  96. Burra P. Hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 29(1), 53–65 (2009).
  97. Tarbet EB, Larson D, Anderson BJ, Bailey KW, Wong MH, Smee DF. Evaluation of imiquimod for topical treatment of vaccinia virus cutaneous infections in immunosuppressed hairless mice. *Antiviral Res.* 90(3), 126–133 (2011).
  98. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F *et al.* Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br. J. Dermatol.* 161(4), 904–909 (2009).
  99. Nokes JD, Cane PA. New strategies for control of respiratory syncytial virus infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 21, 639–643 (2008).
  100. Zhu Z, Dimitrov AS, Chakraborti S *et al.* Development of human monoclonal antibodies against diseases caused by emerging and biodefense-related viruses. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 4(1), 57–66 (2006).
  101. Akay S, Karasu Z. Hepatitis B immune globulin and HBV-related liver transplantation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 8(11), 1815–1822 (2008).
  102. Fuji S, Kapp M, Grigoleit GU, Einsele H. Adoptive immunotherapy with virus-specific T cells. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 24(3), 413–419 (2011).
  103. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 62(5), 879–888 (2008).
  104. Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N. Engl. J. Med.* 331, 1272–1285 (1994).
  105. Danziger-Isakov L, Mark Baillie G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin. Transplant* 23(3), 295–304 (2009).



106. Ar MC, Ozbalak M, Tuzuner N *et al.* Severe bone marrow failure due to valganciclovir overdose after renal transplantation from cadaveric donors: four consecutive cases. *Transplant Proc.* 41(5), 1648–1653 (2009).
107. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E *et al.* Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin. Infect. Dis.* 53(8), 807–816 (2011).
108. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandel S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin. Infect. Dis.* 27(5), 1321–1322 (1998).
109. Angel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J. Infect.* 52(2), e39–e40 (2006).
110. Zhang KS, Modi GM, Hsu S. Letter: DRESS syndrome associated with raltegravir. *Dermatol. Online J.* 17(8), 14 (2011).
111. Leng K, Lonsdorf A, Hartmann M. Fatal outcome of nevirapine-associated toxic epidermal necrolysis. *Int. J. STD AIDS* 19(9), 642–623 (2008).
112. Balasundaram S, Ranganathan K, Umadevi K *et al.* Oral lesions associated with nevirapine-related Stevens Johnson syndrome: A report of four cases. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 15(1), 39–45 (2011).
113. Popovic M, Shenton JM, Chen J *et al.* Nevirapine hypersensitivity. *Handb. Exp. Pharmacol.* (196), 437–451 (2010).
114. Holdiness MR. Contact dermatitis from topical antiviral drugs. *Contact Dermatitis* 44(5), 265–269 (2001).
115. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 62(5), 879–888 (2008).
116. Manfredi R, Sabbatani S. Serious, multi-organ hypersensitivity to lopinavir alone, involving cutaneous-mucous rash, and myeloid, liver, and kidney function. *AIDS* 20(18), 2399–2400 (2006).
117. Smith EV, Pynn MC, Blackford S, Leopold DJ. Stevens-Johnson syndrome secondary to oseltamivir (Tamiflu). *Br. J. Gen. Pract.* 60(571), 133–134 (2010).
118. Hirschfeld G, Weber L, Renkl A, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM. Anaphylaxis after Oseltamivir (Tamiflu) therapy in a patient with sensitization to star anise and celery–carrot–mugwort–spice syndrome. *Allergy* 63(2), 243–234 (2008).
119. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can. J. Gastroenterol.* 23(10), 677–683 (2009).
120. Mallal S, Phillips E, Carosi G *et al.* HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.* 358(6), 568–579 (2008).
121. Gao S, Gui XE, Liang K, Liu Z, Hu J, Dong B. HLA-dependent Hypersensitivity Reaction to Nevirapine in Chinese Han HIV-infected Patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* doi:10.1089/aid.2011.0107 (2011) (Epub ahead of print).
122. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C *et al.* HLA-DRB1\*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS* 22(4), 540–541 (2008).
123. Teissier E, Zandomenighi G, Loquet A *et al.* Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol. *PLoS One* 6(1), e15874 (2011).
124. Silin DS, Lyubomska OV, Ershov FI, Frolov VM, Kutsyna GA. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr. Pharm. Des.* 15(11), 1238–1247 (2009).
125. Kacergius T, Ambrozaitis A, Deng Y, Gravenstein S. Neuraminidase inhibitors reduce nitric oxide production in influenza virus-infected and gamma interferon-activated RAW 264.7 macrophages. *Pharmacol. Rep.* 58(6), 924–930 (2006).
126. Lagathu C, Eustace B, Prot M *et al.* Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir. Ther.* 12(4), 489–500 (2007).
127. Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Res.* 74(1), 72–76 (2007).

128. Gills JJ, Lopiccolo J, Tsurutani J *et al.* Nelfinavir, A lead HIV protease inhibitor, is a broad-spectrum, anticancer agent that induces endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Cancer Res.* 13(17), 5183–5194 (2007).
129. Andre P, Groettrup M, Klenerman P *et al.* An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 13120–13124 (1998).
130. Gupta AK, Li B, Cerniglia GJ *et al.* The HIV protease inhibitor nelfinavir downregulates Akt phosphorylation by inhibiting proteasomal activity and inducing the unfolded protein response. *Neoplasia* 9, 271–278 (2007).
131. Giardino Torchia ML, Ciaglia E *et al.* Dendritic cells/natural killer cross-talk: a novel target for human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors. *PLoS One* 5(6), e11052 (2010).
132. Proudfoot AE, Power CA, Schwarz MK. Anti-chemokine small molecule drugs: a promising future? *Expert Opin. Investig. Drugs* 19(3), 345–355 (2010).
133. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem. Pharmacol.* 77, 1655–1664 (2009).
134. Li J, Chen G, Ye P *et al.* CCR5 blockade in combination with cyclosporine increased cardiac graftsurvival and generated alternatively activated macrophages in primates. *J. Immunol.* 186(6), 3753–3761 (2011).
135. Brunner TB, Geiger M, Grabenbauer GG *et al.* Phase I trial of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir and chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 26(16), 2699–2706 (2008).
  - New avenues for antivirals: protease inhibitors and cancer.
136. Hosseini H, Andre P, Lefevre N *et al.* Protection against experimental autoimmune encephalomyelitis by a proteasome modulator. *J. Neuroimmunol.* 118, 233–244 (2001).
  - New avenues for antivirals: proteasome modulation and protease inhibitors for autoimmune diseases such as multiple sclerosis.
137. Pérez-Mercado AE, Vilá-Pérez S. Cytomegalovirus as a trigger for systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Rheumatol.* 16(7), 335–337 (2010).
138. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J. Intern. Med.* 259(3), 219–246 (2006).
139. Beck-Engeser GB, Eilat D, Harrer T, Jäck HM, Wabl M. Early onset of autoimmune disease by the retroviral integrase inhibitor raltegravir. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106(49), 20865–20870 (2009).
140. Dreyfus DH. Autoimmune disease: a role for new anti-viral therapies? *Autoimmun. Rev.* 11(2), 88–97 (2011).
141. Lavrnja I, Stojkov D, Bjelobaba I *et al.* Ribavirin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats and modulates cytokine production. *Int. Immunopharmacol.* 8(9), 1282–1290 (2008).

### Websites

- \*\*\*World Health Organization. (2008) WHO global burden of disease: 2004 update. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)
- \*\*\*The foundations of medical and veterinary virology: discoverers and discoveries, inventors and inventions, developers and technologies. [www.asm.org/index.php/membership/foundations-of-virology.html](http://www.asm.org/index.php/membership/foundations-of-virology.html)
- \*\*\* Some Historical Highlights: Structural Virology and Virology. <http://virologyhistory.wustl.edu/highlights.htm>
- \*\*\* Clinical Trial Ceftriaxone in Subjects With ALS. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00349622?term=Ceftriaxone&rank=4>
- \*\*\* Poliomyelitis. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en)

Papers of special note have been highlighted as:

- of interest
- of considerable interest